

- しかる後に治療薬の選択を慎重に行う。
- 肝予備能の評価を十分に行う必要がある。

HIV感染により、B型慢性肝炎の進展が速くなる事実は現在のところ認められていない。従って重複感染患者のB型肝炎の治療にあたっては、HBV単独感染患者と同様に考える。

肝機能を増悪させる因子は取り除くべきであり、禁酒を指導する必要がある。また、HAVワクチン接種によるA型肝炎の予防が望ましい。薬剤や健康食品など肝機能を増悪させる可能性のあるものの服用は最小限にするべきである。

HBV及びHIVが同時感染する患者の多くは前述のように性交渉によりHIVに感染した患者であり、HBVも同様に水平感染した可能性が高い。従ってパートナーへのHBV伝播予防に関して指導する必要がある。

HBVの感染状態はウイルス増殖の変化などにより大きく変動する場合がある。また、感染状態によって治療法が異なってくる。従ってHBVの感染状態を定期的にモニターすべきである。

HIV・HBV重複感染症の治療に関しては、DHHSのガイドラインの中で触れられている。また、我が国のHIV治療研究会から出されている「治療の手引き」も定期的に更新されている。

2007年12月にDHHSから出された“成人および青少年HIV-1感染患者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン”を見ると、治療の項が、HIV及びHBVそれぞれの治療が必要かどうかによって分けられている(47)。現在使用されている抗HBV薬の多くに抗HIV作用がある。また、現在HIV治療薬として使用されている薬の中には抗HIV作用を持つものがあり、両者は同一ではない。従ってHIV、HBVそれぞれの治療が必要かどうか慎重に判断して治療を決める必要がある。

HBVの治療が必要かどうかの判断基準に関しては前述の通りである。HIVの治療の必要性に関しては年々変化しており、最新のガイドラインを確認する必要がある。

#### c) HIV・HBV重複感染例のHBV治療の実際

#### ポイント

○HBe抗原が消失する（セロコンバージョン）の際には、肝機能の増悪を認める場合が多い。ただし、抗HBV作用のある薬剤がHAARTに含まれる場合はこの限りではない。

○自然経過でHBVの沈静化が得られない場合、HBVに対する抗ウイルス療法を行う。その目標はALTの持続正常化、HBe抗原の陰性化である。

○HIVの治療が不要な場合、インターフェロンの投与が可能であればインターフェロン療法（保険認可後はPegIFN）を行う。

○インターフェロン投与が難しい場合は、テノフォビル+ラミブジン、あるいはテノフォビル+エムトリシタピンを含むHAARTを行う。HBVの治療にテノフォビル、ラミブジン、エムトリシタピンを単剤で使用してはいけない。

○副作用で薬剤を変更する際に、ウイルスに対する影響が最小限になるように留意する必要がある。

○HAART後に肝障害が起こった場合、免疫再構築症候群と薬剤性肝障害の鑑別が重要である。薬剤の変更は慎重に行う必要がある。

HIV・HBV感染症におけるHBV感染症の治療はHBV単独感染症に準じて考えると前述した。治療にあたっては核酸アナログ製剤の使い方に注意する必要がある。

B型慢性肝炎は自然経過で沈静化する傾向のある疾病である。HBe抗原陽性の症例の場合、HBe抗原陰転化、HBe抗体陽転化（セロコンバージョン）に先立ち、ALTの大きな上昇（急性増悪）を伴うことがしばしばある。急性増悪の際に起こる強い免疫応答により、その後のウイルス増殖が抑制され、肝機能の正常化及びセロコンバージョンがもたらされると考えられている。自然経過でHBVの沈静化が得られれば抗ウイルス療法は不要であるため、急性増悪に対して治療するかどうかは消化器科医、ことに肝臓専門医による慎重な判断が必要である。

自然経過でHBVの沈静化が得られない場合、HBVに対する抗ウイルス療法を行うことになる。この場合の目標はALTの持続正常化、HBe抗原の陰性化である。HBV DNAの陰性化を含める場合もある。

HIV感染症の治療の必要がなく、インターフェロンの治療が可能な場合はインターフェロン療法が選択される場合がある。HBe抗原陽性のB型慢性活動性肝炎におけるインターフェロン療法は本邦の場合24週間が上限であるが、治療終了

6か月後のHBe抗原陰性化は3割前後の症例で得られるにすぎない。また、HIV感染症の合併があった場合の効果はさらに悪いと考えられる。

従ってHIV感染症の治療が不要の場合のHBV感染症に対する治療として多くの場合核酸アナログが選択される。

抗HBV治療に用いられる核酸アナログにはラミブジン、アデフォビル、エンテカビルがある。このうちラミブジンはHAARTのキードラッグである。アデフォビルは大量に使用すると、またエンテカビルは常用量であってもHIV作用を有する。

従って抗HIV作用を有さない核酸アナログでHBV感染症を治療することは困難であり、HIV・HBV合併感染症におけるHBVの治療を行う場合には抗HIV作用のある薬剤を用いることになる。そしてHIV、HBV双方の耐性を避けるために、抗HBV作用のある核酸系逆転写酵素阻害薬を複数用いたHAARTを行う。(抗HIV・抗HIV作用を有する薬剤を単独で抗HBVの治療に使用してはならない。仮にHBV/HIV重複感染患者にB型慢性肝炎の治療で3TC単独投与を行った場合、HBVの耐性化率は投与開始2年後で約50%、4年後で約90%である(48)。

HAARTに用いられる核酸アナログ製剤の中で抗HBV活性を有する薬剤は、エムトリシタピン(FTC)、ラミブジン(3TC)、テノフォビル(TDF)、TDF/FTC(商品名ツルバダ)である。これらの薬剤のうち2剤以上を(TDF/FTCであれば1剤)用いたHAARTを行うことになる。

以上の考え方は基本的にHIV感染症の治療が必要な場合も同じである。この場合、HAARTの構成薬に抗HBV作用のある薬剤を入れるべきかどうかということが問題となる。HBV DNAの量が多い場合、仮にHAART導入時点でHBV感染症の治療が必要なくとも、免疫再構築症候群による重症肝炎を惹起する可能性があり、抗HBV作用を持つ薬剤をHAARTの構成薬に入れておくべきである。この場合、前述の通り、抗HBV作用を有する薬は複数使う必要がある。HBV DNA量が少ない(5 log copies/mL未満)場合、抗HBV作用のない薬のみでHAARTを構成することも可能であるが、肝予備能が十分保たれている場合に限定すべきである。

抗HBV作用を有する薬がHAARTに用いられている際に、これらの薬剤の中止はHBVの再増殖により重篤な肝細胞障害を起こす可能性がある。従って副作用で薬剤を変更する際には他の抗HBV作用のある薬剤への変更が望ましいが、常用量では抗HIV作用がないとされるアデフォビルなどの投与下でHAARTを継続せざるを得ない場合もある。

HBV単独感染においてHBe抗原の消失及びHBe抗体の出現（セロコンバージョン）が起こる際には、通常ALTが上昇すると前述したが、HAARTが行われ、宿主の免疫が回復した際に同様の現象が起きることがある。この場合は免疫再構築症候群による肝機能の悪化と薬剤性肝障害の鑑別が問題になる。薬剤性肝障害の原因となる薬剤としてはプロテアーゼ阻害薬や非核酸性逆転写酵素阻害薬が問題となることが多く、抗HBV作用のあるラミブジン（3TC）、エムトリシタビン（FTC）、テノフォビル（TDF）やTDF/FTCが原因となることは少ないこと、抗HBV治療により、ウイルス量が減れば免疫再構築は起こりにくいということを念頭におけば鑑別が可能であることが多い。

免疫再構築による肝細胞障害はウイルス量が減少すれば自然に軽快するので、薬剤の変更は原則不要である。薬剤性肝障害が疑われた場合被疑薬を中止するかどうかの判断は難しいが、一般に、ALTが正常上限の5～10倍を示した場合は、被疑薬を中止する。

いずれにしても、副作用で薬剤を変更する場合に、抗HBV活性のある薬剤を中止し、他の抗HBV薬を入れないということは避けなければいけない。

以上をまとめると以下の表となる。

薬剤	肝障害の発現	肝障害の重症化
プロテアーゼ阻害薬	頻りに発現する	重症化する
非核酸性逆転写酵素阻害薬	頻りに発現する	重症化する
ラミブジン（3TC）	頻りに発現する	重症化する
エムトリシタビン（FTC）	頻りに発現する	重症化する
テノフォビル（TDF）	頻りに発現する	重症化する
TDF/FTC	頻りに発現する	重症化する

## d) HIV・HBV重複感染症の治療ガイドライン

HIV 感染症治療 の必要性	血中 HBV 量 肝炎活動性 (血清 ALT 値)	治療法の選択
HIV 感染症治療 必要	HBV DNA 高値 ( $\geq 5$ LGE/ml, Log copies/ml)	TDF+3TC (または TDF+FTC) 両者を含む HAART を行なう。 HAART のレジメンの変更時には注意 が必要(抗 HBV 作用薬を併用する <sup>注1)</sup> 。
	HBV DNA 低値 ( $< 5$ LGE/ml, Log copies/ml)	TDF+3TC(または TDF+FTC) 両者を含む HAART を行なう肝予備能によっては 両者を含まない HAART も可能 <sup>注2</sup> 。 TDF+3TC (または TDF+FTC) を含む HAART のレジメンの変更時には注意 が必要(抗 HBV 作用薬を併用する <sup>注1)</sup> )
HIV 感染症治療 不要	B 型肝炎治療 必要 (血清 ALT 値異常が持続)	IFN (PegIFN <sup>注3)</sup> (非 HAART 下では、 原則的に B 型肝炎の治療に LAM, ADV, Entecavir を使用しない)。 B 型肝炎による肝不全の危険性が高 い場合は、TDF+3TC(または TDF+FTC) を含む HAART の開始も検討する。
	B 型肝炎治療 不要 (血清 ALT 値正常)	経過観察

<sup>注1</sup> ラミブジン(LAM)単独ではHBVに対する耐性が出やすい。エンテカビル(ETV)はHIVに対する耐性(M184V)誘導のため使用が困難である(49)。アデフォビル(ADV)は10 mg/dayの用量ではHIVに対する耐性誘導の危険性は少ないが、HBVに対するADV単独使用は避けるべきである(50)。注4も参照されたい。

HIVがTDF+3TC(FTC)に耐性をもっていない場合は、TDF、3TC、FTCいずれか単独でのHBVに対する使用は避けるべきであり、TDF+3TC(FTC)をそのまま残すという選択肢がある。HIVが3TC(FTC)に既に耐性をもっている場合に、LAMとADVの併用を始めるという選択肢がある。

<sup>注2</sup> 肝予備能が良好な場合は、TDF+3TC(FTC)を含まないHAARTも考慮されるが、2009年1月時点では、その様なHAARTの組合せは限られている。

<sup>33</sup>ペグ・インターフェロン(PegIFN)は、2009年1月時点でB型肝炎治療には我が国では未認可である。

<sup>34</sup>緊急避難的なETVの使用はやむを得ず行なわれる場合がある。例えば、重症ニューモシスティス肺炎(PCP)でステロイドパルス治療を施行した場合に免疫再構築症候群(IRS)によるB型肝炎の重症化を避ける時、重症B型肝炎の合併時など。しかし、M184V変異誘導を避けるため、肝炎の劇症化が懸念される場合に限り、かつ可能な限り短期間の使用に留めるべきである。

e) HIV感染症にB型肝炎を合併した場合の対応

## ポイント

○B型肝炎の治療に抗ウイルス療法が必要な場合にはHIV感染症の合併をチェックする必要がある。抗ウイルス療法の時期、方法に関しては肝臓専門医への相談が望ましい。

最近HIV感染症の症例にB型肝炎を合併した症例の報告が増えてきている。特にB型肝炎が重症化あるいは慢性化するのを阻止する目的で核酸アナログの投与を始めようとする症例にHIV抗体検査を行い、陽性と判明する場合はこれに相当する。

こうした場合の抗HBV治療に関しては現時点では海外を含めて明確な指針はない。HAARTを導入するのが一つの方法であるが、急性B型肝炎に対する核酸アナログの投与は数ヶ月間で済むため、HAART導入後の離脱を考慮しなければいけない。従ってHAARTまで導入するかどうかは慎重に判断すべきであろう。いずれにしてもこうした場合の判断はHIVの治療にあたる者と肝臓専門医との間で十分に相談することが望ましい。

## 15 HIV・HBV 重複感染症における肝細胞癌、肝移植

### ポイント

○ HIV・HBV 重複感染症の予後はHIV単独感染症より悪い可能性がある。

- HIV・HBV重複感染症の患者の肝細胞癌発症のリスクに関しては現時点では不明である。
- 現在までのところ、HIV・HBV 重複感染例における肝細胞癌の報告はほとんど見られないが、今後増加してくるものと推定される。
- HIV・HBV 重複感染例に対する肝移植はHBVのコントロールが可能であれば HIV・HCV 重複感染例に対するよりも良好であると思われる。

HIV・HBV 重複感染症の予後に関しては十分なデータがそろっていないが、2002年に米国で行われたMSMの患者を対象とした検討によれば、HIV・HBV重複感染症の患者の死亡率はHIV単独感染症の患者の死亡率の約8倍であった(51)という。

HIV・HBV重複感染症の患者の肝細胞癌発症のリスクに関しても詳細は不明である。カナダからの報告によれば、HIV感染のある肝細胞癌の患者はHIV感染のない肝細胞癌の患者に比較して、肝炎ウイルスの関与している率が高く、治療回数が多かったが、予後は同等であったと報告されている(52)。しかしこの検討には長期生存例の割合が少なく、本邦の肝細胞癌診療の実情とはやや異なるように思われる。

本邦におけるHIV・HBV 重複感染症のHIV感染の経路はMSMが多い。またHBV Genotypeはこれまで本邦のHBVキャリアに多かったGenotype BあるいはCはほとんどなく、Genotype Aの症例が大部分である。従って本邦のHIV・HBV 重複感染例において、HBV感染は成人期の水平感染がキャリア化したものが主体であると考えられる。現在までのところ、HBVの感染が長期にわたっている症例の割合が少ないためか、HIV・HBV 重複感染例における肝細胞癌の報告はほとんど見られないが、今後増加してくるものと推定される。

HIV・HBV 重複感染例に対する肝移植に関しては現在までのところ、外国における脳死ドナーからの報告が行われているだけであるが(53, 54)、HBV感染症はHCVに比較して予後がよい。これはHAARTの薬剤を抗HBV作用のあるものによりHBVによる肝炎がコントロールしやすいためと思われる。

## 16. おわりに

HIV・HBV重複感染症の疫学、診断、病態、治療について、特に我が国の現在における状況を中心としてガイドラインを作成した。日本におけるHIV・HBV重

複感染症の現状、特に肝疾患の進行状況が明らかとなり、それに対する治療法も着実に進歩してきている。HIV感染症に合併するB型肝炎によって苦しめられている患者さん達の、より良い治療への道標となれば幸いである。



## 17. 文献

- 1 Yoshikawa A, Gotanda Y, Minegishi K, Taira R, Hino S, Tadokoro K, Ohnuma H, Miyakawa K, Tachibana K, Mizoguchi H: Japanese Red Cross NAT Screening Research Group. Lengths of hepatitis B viremia and antigenemia in blood donors: preliminary evidence of occult (hepatitis B surface antigen-negative) infection in the acute stage. *Transfusion*. 2007;47:1162-71.
- 2 Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K, Maki N. Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. *J Clin Microbiol*. 2002;40:439-45.
- 3 Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*. 2009;81:27-33.
- 4 Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology*. 2003;46:329-38.
- 5 Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, Okanoue T, Yotsuyanagi H, Iino S. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology*. 2001;33:218-23.
- 6 Orito E, Mizokami M. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirology*. 2003;46:408-12.
- 7 Akuta N, Kumada H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:139-42.
- 8 Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2006;44:326-34.
- 9 Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Orito E, Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita

- E, Hino K, Okita K, Murashima S, Sata M, Hoshino H, Miyakawa Y, Iino S: Japanese Acute Hepatitis B Group. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol*. 2005;77:39-46.
- 10 Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, Suzuki F, Arfase Y, Akuta N, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Matsuda M, Sato J, Watabiki S, Miyakawa Y, Kumada H. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol*. 2005;76:33-9.
- 11 Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:29-60.
- 12 Rehermann B, Fowler P, Sidney J, Person J, Redeker A, Brown M, Moss B, Sette A, Chisari FV. The cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B virus polymerase epitopes during and after acute viral hepatitis. *J Exp Med*. 1995 Mar 1;181(3):1047-58.
- 13 Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science*. 1999;284:825-9.
- 14 Rehermann B, Pasquinelli C, Mosier SM, Chisari FV. Hepatitis B virus (HBV) sequence variation of cytotoxic T lymphocyte epitopes is not common in patients with chronic HBV infection. *J Clin Invest*. 1995;96:1527-34.
- 15 Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S173-81.
- 16 飯野四郎. 遺伝子工学によるヒト・リコンビナントサイトカインの臨床応用 適応, 臨床効果, 問題点 ウイルスの肝炎のサイトカイン療法 インターフェロン療法 日本臨床. 1992;50:1978-83.
- 17 Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Kobayashi M, Tsubota A, Hashimoto M, Miyano Y, Koike H, Kobayashi M, Koida I, Arase Y, Saitoh S, Murashima N, Ikeda K, Kumada H. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology*. 1998;27:1711-6.

- 18 Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44:6-9.
- 19 Kellerman SE, Hanson DL, McNaughten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003; 188:571-7.
- 20 Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to HAART and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19:2117-2125.
- 21 Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res* 2008;38:310-4.
- 22 Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166:1632-41.
- 23 小池和彦 HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成19年度総括・分担研究報告書
- 24 Mills CT; Lee E; Perrillo R. Relationship between histology, aminotransferase levels, and viral replication in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1990;99:519-24.
- 25 Housset C; Pol S; Carnot F; Dubois F; Nalpas B; Housset B; Berthelot P; Brechot C. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992 Apr;15(4):578-83.
- 26 Puoti, M, Torti, C, Bruno, R, et al. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44:S65 -70.
- 27 McDonald, JA, Harris, S, Waters, JA, Thomas, HC. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on chronic hepatitis B hepatic viral antigen display. *J Hepatol* 1987; 4:337-42.
- 28 Bodsworth N; Donovan B; Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *Infect Dis* 1989;160:577-82.

- 29 Thio, CL, Seaberg, EC, Skolasky, R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360:1921-6.
- 30 Di Martino, V, Thevenot, T, Colin, J, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002; 123:1812-22.
- 31 Puoti, M, Spinetti, A, Ghezzi, A, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:211-7.
- 32 Eskild, A, Magnus, P, Petersen, G, et al. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS* 1992; 6:571-4.
- 33 Twu, SJ, Detels, R, Nelson, K, et al. Relationship of hepatitis B virus infection to human immunodeficiency virus type I infection. *J Infect Dis* 1993; 167:299.
- 34 Scharschmidt, BF, Held, MJ, Hollander, HH, et al. Hepatitis B in patients with HIV infection: Relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med* 1992; 117:837-8.
- 35 Carr, A, Cooper, DA. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet* 1997; 349:995.
- 36 Lascar, RM, Gilson, RJ, Lopes, AR, et al. Reconstitution of hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses with treatment of human immunodeficiency virus/HBV coinfection. *J Infect Dis* 2003; 188:1815.
- 37 den Brinker, M, Wit, F, Wertheim-van Dillen P, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14:2895.
- 38 Drake, A, Mijch, A, Sasadeusz, J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 39:129.

- 39 Sulkowski, MS, Mehta, SH, Chaisson, RE, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18:2277-84.
- 40 Sulkowski, MS, Thomas, DL, Mehta, SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35:182.
- 41 Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis.* 2003;23:173-82.
- 42 Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S132-9.
- 43 Kontorinis N, Dieterich D. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Rev.* 2003;5:36-43.
- 44 Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45: 508-539.
- 45 熊田博光. 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班 平成19年度報告書
- 46 Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2008 (in press).
- 47 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139.
- 48 McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, Xing S, Bhat S, Hale B, Hegarty R, Chong CR, Liu JO, Siliciano RF, Thio CL. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med.* 2007 ;356:2614-21
- 49 Sheldon JA, Corral A, Rodés B, Mauss S, Rockstroh J, Berger F, Schwarze-Zander C, Soriano V. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS.* 2005;19:2036-8.

50 Marina N et al.: Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis* 5, 374-382, 2005.

51 Chloe L Thio, Eric C Seaberg, Richard Skolasky Jr, John Phair, Barbara Visscher, Alvaro Muñoz, David L Thomas. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360: 1921-26.

52 Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, Trikha A, Sherman M, Sulkowski MS, Dieterich DT, Rigsby MO, Wright TL, Hernandez MD, Jain MK, Khatri GK, Sterling RK, Bonacini M, Martyn CA, Aytaman A, Llovet JM, Brown ST, Bini EJ: North American Liver Cancer in HIV Study Group. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47:527-37.

53 Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, Freise CE, Benet LZ, Ascher NL, Roberts JP, Murphy B, Keller MJ, Olthoff KM, Blumberg EA, Brayman KL, Bartlett ST, Davis CE, McCune JM, Bredt BM, Stablein DM, Stock PG. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant.* 2008;8:355-65.

54 Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, Masetti M, Montalti R, Di Sandro S, Ballarin R, Codeluppi M, Guaraldi G, Gerunda GE. Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:422-7.

## HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究

分担研究報告書

## HIV感染症に合併するB型慢性肝炎におけるHBVウイルス変異についての研究

研究分担者 高松 純樹 名古屋大学医学部附属病院・教授  
研究協力者 林 和彦 名古屋大学医学部附属病院 消化器内科  
片野 義明 名古屋大学医学部附属病院 消化器内科

## 研究要旨

B型肝炎ウイルス (HBV) は、8つの genotype に分類され、さらにいくつかの subgenotype に分類される。この subgenotype の違いにより病態や治療効果が異なるため、臨床的に有用である。HIV と HBV は重複感染の可能性が高いので本研究において、HIV 感染症に合併する B 型慢性肝炎における HBV subgenotype を解析し、その臨床的、ウイルス学的な特徴を検討した。B 型慢性肝炎 (CHB) における HBV subgenotype の分布は Ce と Bj であり、6% に Ae が存在していた。B 型急性肝炎 (AHB) では、Ae、B2、B3、C1 などの海外型 HBV subgenotype が約 40% を占めていた。HIV 感染症に合併する B 型慢性肝炎 (CHB+HIV) における HBV subgenotype は、Ae であり、men who have sex with men (MSM) であった。CHB、AHB、CHB+HIV の 3 グループに subgenotype Ae が存在しており、合計 16 例の subgenotype Ae を full-length sequence の解析を行った。CHB+HIV は、AHB と MSM の CHB とウイルス学的に同源性を認めしたが、HIV 重感染による特定の変異は、確認できなかった。今後、長期にわたる臨床経過や治療効果の差異を観察し、HIV 重感染の影響を解明する必要があると考えられた。

## A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) は、8 つの genotype に分類され、さらにいくつかの subgenotype に区分される。この subgenotype により、それぞれの病態や治療効果が異なるとされている。また、HBV は、増幅時に修正機構を持たない事とオーバーラップする領域があるため、容易に変異をきたす特徴を持ち合わせている。そして Basal core promotor や precore をはじ

めとする各領域におけるウイルス変異は、病態や予後などとの関連が報告されている。このように subgenotype や HBV ウイルス変異を解析することは、B 型肝炎の病態を把握して治療方針を決定する上で重要な因子である。本邦の B 型慢性肝炎 (CHB) では subgenotype Ce と Bj が約 90% を占めている。B 型急性肝炎 (AHB) でも genotype Ce と Bj が多数を占めるが、日本で稀な genotype Ae の増加が報告されている。HBV

と HIV の感染経路は共通しており重複感染する頻度が高く、HIV 感染者における HBV subgenotype とウイルス変異を解析することは、重複感染者において適切な治療戦略を計画し、実行する上で重要でなる。今回、HBV+HIV 重感染者の HBV subgenotype と HBV 変異を解析し、臨床的、ウイルス学的な検討を行ったので報告する。

## B. 研究方法

対象は名古屋大学医学部附属病院および関連病院にて通院加療を行った 380 例の B 型肝炎関連疾患。内訳は慢性肝炎 217 例と急性肝炎 163 例。男 243 例、女 137 例、平均年齢 40.6 歳。HBV subgenotype は preS 領域に対して nested PCR を施行し、増幅された PCR 産物をダイレクトシークエンスして、neighbor-joining 法を用いた分子系統樹で解析し決定した。また 16 症例に対して nested PCR を施行し、ダイレクトシークエンスにて HBV の全塩基配列を解析した。本研究の主旨に関して、十分な説明を行い同意の得られた患者においてのみ施行した。またプライバシーの保護に関しては、匿名化、ロック機構付きのメディアなどを使用し細心の注意を払った。

## C. 結果

CHB での subgenotype 分布は、A1/Aa (N = 1)、A2/Ae (N = 13)、B1/Bj (N = 22)、B2/Ba (N = 4)、C1/Cs (N = 1)、C2/Ce (N = 175)、D3 (N=1)であった。A2 と D3 のそれぞれ一例は、輸入血液製剤を使用した血友病症例であった。A2 のうち 4 例は men who have sex with men (MSM)であった。その他の症例において

は特別な因子を認めなかった。AHB では、A1/Aa (N = 3)、A2/Ae (N=35)、B1/Bj (N = 5)、B2/Ba (N = 11)、B3/Ba (N = 2)、C1/Cs (N = 7)、C2/Ce (N = 95)、D (N = 2)、H (N = 2)と海外型の subgenotype を CHB と比較して多く認めた。HIV 重感染に関しては、CHB で 2 例、AHB で 1 例認めた。3 例とも MSM であり、その HBV subgenotype は、A2/Ae であった。CHB は成人初回感染からの慢性化症例と感染経路不明の 2 群あり、前者が HBe 抗原陽性で後者が HBe 抗体陽性の傾向があった。HBV subgenotype Ae に関しては、CHB と AHB と CHB+HIV の 3 つのグループに分類して、このグループ間における subgenotype Ae の相違点を検討するために、full-length sequence 解析を行った。リコンビナントはなく、感染経路不明の CHB の 3 例に deletion 変異を認めた。CHB+HIV は、AHB と MSM の CHB とウイルス学的に相同性を認め、この 3 グループと感染源不明の CHB とは異なっていた。CHB+HIV は AHB と MSM の CHB と比較したが特有な変異を認めなかった。

## D. 考案

B 型肝炎の subgenotype は、Ce と Bj が多数を占めていたが、一部に慢性化した Ae の存在が確認された。また HIV 重複感染も 2 例認め、今後も subgenotype の分布を解析して、その動向を把握する必要があると思われた。急性肝炎においては、既報のごとく海外型の subgenotype Ae が主流となっており、さらに subgenotype D や H など散在されるようになっている。また国内型と推定される genotype C と B の急性肝炎



においても subgenotype を解析することにより海外型である B2、B3、C1 の割合が高いことが確認された。急性肝炎において海外型の HBV subgenotype に起因する症例に置き換わりつつあり、その対策が必要であると思われた。HIV 重複感染症例は、急性肝炎の慢性化症例であり、急性肝炎と急性肝炎の慢性化症例と臨床的、ウイルス学的な特徴を共有していた。HIV 重複感染症例の subgenotype Ae も含め、Ae は変異が少なく相同性が高いため、感染初期の HBV には特異的な変異を今回の検討では明らかにできなかった。今後長期にわたる HIV 重感染の HBV に対する影響の評価が必要である。

#### E. 結論

B 型急性肝炎と急性肝炎の慢性化症例に HIV 重感染を認め、subgenotype は Ae であった。CHB+HIV は、AHB と MSM の CHB とウイルス学的に相同性を認めたが、HIV 重感染の特徴的な変異は確認できなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamamoto K, Takamatsu J, Saito H. Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a critical review. *Int J Hematol.* 2007;85:287-93.
- 2) Kashiwagi T, Matsushita T, Ito Y, Hirashima K, Sanda N, Fujimori Y, Yamada T, Okumura K, Takagi A, Murate T, Katsumi A, Takamatsu J, Yamamoto K, Naoe T, Kojima T. L1503R is a member

of group I mutation and has dominant-negative effect on secretion of full-length VWF multimers: an analysis of two patients with type 2A von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2008;14:556-63.

- 3) Toyoda H, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, Mishihiro S, Takamatsu J. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. *Intervirology.* 2008;51:21-5.
- 4) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res* 38 : 310-314, 2008

##### 2. 学会発表

- 1) 大蔵照子, 今井順子, 森下芳孝, 高松純樹. コバス TaqMan HCV「オート」を用いた HCV-RNA 定量検査の有用性. 第 55 回 日本臨床検査医学会学術集会、名古屋、2008
- 2) 松本裕之, 森下芳孝, 高松純樹. 検体検査室の業務改善-24 時間リアルタイム測定と病棟回診前検査の実施-. 第 55 回 日本臨床検査医学会学術集会、名古屋、2008

#### G. 知的財産権の出版・登録状況

今回の研究内容については特になし。

## 血友病HIV/HCV重複感染におけるFibroscanの検討

研究分担者 菊池 嘉 国立国際医療センター戸山病院  
エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長  
研究協力者 塚田 訓久 国立国際医療センター戸山病院 技官  
田沼 順子 国立国際医療センター戸山病院 技官

### 研究要旨

HIV/HCV 重複感染者で、特に血友病の症例に対して Fibroscan を用いて、肝の線維化を調査した。従来からの超音波検査と生化学マーカーから推測される結果と Fibroscan の測定値から推測される肝線維化の測定値は概ね良好であった。時に測定値が乱れることも見受けられたが、それは例外的であると推測された。血友病であり、出血のリスクがあるため肝生検はルーチンには施行していないため、厳密な意味での相関を予測することは困難であるが、非観血的な手技であり、利用価値は十分にあると考えられた。

### A. 研究目的

HCV と HIV は感染経路を共有するため、しばしば重複感染する。本邦では HCV/HIV 重複感染者の大部分を非加熱凝固因子製剤による感染例が占めており、HIV 感染から 20 年以上の長期間が経過した現在、HCV に関連した肝疾患が大きな問題となっている。

肝臓の線維化を見ることは、予後をはかり知る指標として重要である。血友病患者では、肝臓の線維化を最も確実に確認できる肝生検をルーチンに行

うことは難しい。非観血的な手技であるエラストメーターを用いて肝の線維化を予想する。

### B. 研究方法

通常の臨床で超音波検査を実施する際に、Fibroscan を同時に実施し、可能な限り肝線維化の血清マーカーである、P-III-P、IV型コラーゲン・7S、ヒアルロン酸と、血小板、PT を測定する。

Fibroscan : 振動子を使用して低周波の低出力の波 (Shear Wave : 剪断波)

を送る。測定する肝組織中を進む剪断波を、超音波で追跡し、剪断波の進行度を測定し、肝組織中を進むひずみから肝臓の固さとして硬度を算出する。

Stiffness：肝の弾性度。10回測定した中央値を結果とする。

#### (倫理面への配慮)

本法では未認可の医療機器であるので、口頭でその旨を伝え、同意を得た場合に Fibroscan を実施した。

#### C. 研究結果

種々の理由で IFN 未導入の症例では、Fibroscan の測定値は概ね 10 を超えていた。経年的に経過を追えた症例では、測定値が増加するものもあった。血清線維化マーカーと Fibroscan の測定値は概ね相関がみられた。IFN 治療により、Fibroscan 測定値が減るものがあった一方で、10 以上で変化しない例もあった。測定値がばらつく症例があり、日内、検査日ごとに大きな差が出てしまう症例があった。

#### D. 考察

多くの症例では、必ずしも経時的にフォローを行えなかったが、IFN 導入ができない HCV/HIV 重複感染血友病患者では Fibroscan の値が増加する傾向がみられた。

通常の超音波所見、血清線維化マーカーで肝線維化を疑う症例の Fibroscan の測定値は 10 以上であり、15 を超えるものは確実に線維化がある

と考えられた。Fibroscan の能書では、7 をカットオフ値として儲けているが、血友病患者では、明確な線引きは難しいと思われた。

測定値がばらつく症例は、肝右葉が委縮している場合や、肋間が狭くトランスデューサーから発する剪断波がうまく届かない場合、高度の肥満がある場合、測定部位に肝内の大きめの血管が入ってしまう場合などであった。しかしながら、上記のような事象がなくとも、検査日ごとに大きく測定値がばらつく場合があり、血清マーカーなどと乖離がみられる例があった。

経験的に、Stiffness が 6.0KPa ぐらいまでが正常肝の高度とされ、文献報告では F2 の肝臓で、7 から 8 とされているが、血友病患者では概して高く、血友病の影響があるのか今後の検討が必要であると考えられた。

肝生検を実施していないので、確実な cut-off を提示できないが、10 を超えた場合には確実に線維化が進行していると判断した。

非侵襲性であることは、患者さんからの受け入れも良好であったが、明確な閾値設定ができず、今後 HIV 非合併症例に対しても導入するなどし、症例を積む必要があらうと思われた。

血清マーカーとの関連では、血友病症例では、概して高い傾向があり、相関については有意なものは導きえなかった。

#### E. 結論

非侵襲的、無出血であり、検査は簡便である。HIV感染者、かつHCV重複感染のある血友病患者が多く、肝生検を実施しえず測定値から一律に線維化の程度を推定できなかつたが、10を超えると確実な線維化が進行していると推測できた。出血傾向のある場合には有用な検査である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Watanabe T, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis*. 2008; 48(2):260-2
- 2) Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H. Clinical and radiological features of *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis pneumonia* in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med*. 2008;47(10):915-23.
- 3) Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K,

Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, Oka S. HLA-A\*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions. *Microbes Infect*. 2008;10(6):689-98.

- 4) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res*. 2008 ;38(3):310-4.
- 5) 菊池 嘉. HIV・HCV 合併例の抗ウイルス療法, 肝胆膵 57(5) : 997-1004, 2008.
- 6) 菊池 嘉. 悪性腫瘍を合併した3例, 治療学 42(5) : 135-139, 2008

### 2. 学会発表

- 1) 本田元人, 湯永博之, 西嶋 健, 青木孝弘, 中村春香, 田里大輔, 柳沢邦雄, 渡辺恒二, 神村麻穂子, 渡辺珠代, 塚田訓久, 矢崎博久, 田沼順子, 本田美和子, 照屋勝治, 菊池 嘉, 岡 慎一. Warfarin と抗 HIV 薬併用症例の検討. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11 月, 2008.
- 2) 増田純一, 千田昌之, 菊池 嘉, 岡慎一, 三上二郎. 簡易懸濁法を用いた抗 HIV 薬投与の有用性について. 第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 11 月, 2008.
- 3) 安岡 彰, 栗原慎太郎, 本田章子, 渡辺珠代, 菊池 嘉, 岡 慎一. HIV